

(別添様式 1 - 1)

未承認薬の要望

要 望 者	日本てんかん学会	
優 先 順 位	8 位 (全 12 要望中)	
医 薬 品 名	成 分 名	ガバペンチン
	販 売 名	ガバペン [®] (国内販売名), Neurontin [®] (外国販売名)
会 社 名	ファイザー株式会社	
承 認 国	米国 その他ヨーロッパ, カナダ, オーストラリア, 中国, 韓国 など 70 カ国以上	
効能・効果	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作 (二次性全般化発作) を含む) に対する抗てんかん薬との併用療法	
用法・用量	【米国における承認用法・用量】 <u>3, 4 歳</u> : 初期用量 10mg-15mg/kg/日 分 3。維持量 40mg/kg/日 分 3。最高用量 50mg/kg/日 分 3。 <u>5-12 歳</u> : 初期用量 10mg/kg/日 分 3。維持量 25-35mg/kg/日 分 3。最高用量 50mg/kg/日 分 3。 <u>13 歳以上</u> : 初期用量 900mg/日 分 3。維持量 1800mg/日 分 3。最高用量 2400mg /日 分 3。	
文献・学会発表等のエビデンスに基づく安全性・有効性の評価	(1)無作為化比較試験等の公表論文 (論文ごと) 1) 小児難治性部分発作の患者にガバペンチンを併用投与した際の有効性および安全性を評価する 12 週間, 多施設共同, プラセボ対照二重盲検試験。(Appleton R, Fichtner K, LaMoreaux et al. Gabapentin as add-on therapy in children with refractory partial seizures : A 12-week, multicentre, double-blind, placebo-controlled study. Epilepsia 40: 1147-1154, 1999) 薬物治療抵抗性の小児部分発作の患者 (3~12 歳) に対して併用療法として投与したとき, ガバペンチン群では主要評価である R Ratio は, プラセボ群に比較して統計的に有意に低かった (改善した)。また, 発作減少率は, ガバペンチン治療群 -17%, プラセボ群 -6.5%であり, ガバペンチンの有効性が示された。安全性においては, ガバペンチン群でプラセボ群に比較して高頻度で認められた有害事象は, 敵意, 情動不安定を含む行動異常であったが, これらは全て軽症または中等症であった。また, ガバペンチンに	

	対する忍容性が示された。 以上のことから、ガバペンチンは他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない小児部分発作の患者に対して、有効であり、また忍容性は良好であることが示された。 2) 小児難治性部分発作の患者にガバペンチンを併用投与した際の有効性を評価する 24 週間、多施設共同、非盲検試験。(Appleton R, Fichtner K, LaMoreaux et al. Gabapentin as add-on therapy in children with refractory partial seizures : a 24-week, multicentre, open-label study. Dev Med Child Neurol 43: 269-273, 2001) 6 ヶ月の長期投与試験で、難治性の小児部分発作患者 (3~12 歳) に対して、ガバペンチンを 24-70mg/kg/日投与した結果、発作減少率の中央値は-53%であり、ガバペンチンの有効性が示された。主な有害事象は傾眠であり、忍容性は良好であった。 以上のことから、小児難治性部分発作患者に対するガバペンチンの長期併用投与の有効性および安全性が示された。 (2)教科書等 (標準的治療としての記載のあるものごと) Harrison's principles of internal medicine 16th edition. Edited by Dennis L. Casper, MD et al. The McGraw-Hill Co. 部分発作 (二次性全般化発作を含む) に対する抗てんかん薬の選択 (一部抜粋) 第一選択薬 : カルバマゼピン, フェニトイン, ラモトリギン, バルプロ酸 第二選択薬 : トピラマート*, levetiracetam*, tigabine*, ゾニサミド*, <u>ガバペンチン*</u>, promidone, フェノバルビタール * : 併用療法をして使用 (3)peer-review journal の総説、メタアナリシス (総説等ごと) Guerrini R. Epilepsy in children. Lancet 2006; 367: 499-524 部分発作に対して、第一選択薬はバルプロ酸あるいはカルバマゼピンである。難治性てんかんの部分発作に対しての併用療法の一つとして、ガバペンチンの有効性も示されている。 (4)学会又は組織・機構の診療ガイドライン (ガイドラインごと)
--	---

	1) 米国神経学会および米国てんかん学会の推奨 (Efficacy and tolerability of the newantiepileptic drugs II: Treatment of refractory epilepsy. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society (French JA et al., Neurology 2004; 62: 1261-1273) <u>ガバペンチン</u>は、小児難治性てんかんの部分発作患者に対する併用療法として発作頻度を減少させる。 推奨：1. ガバペンチン，ラモトリギン，oxcarbazepine，トピラマートは、小児難治性てんかんの部分発作に対して、併用療法として推奨される。(Level A) 2) 欧州における小児てんかん治療に関する Expert Opinion, 2007 (Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007 (Wheless JW et al. Epileptic Diord 2007; 9: 353-412) ガバペンチンは、小児難治性てんかん患者に対する併用療法として推奨されるものの一つである。 (5)(1)から(4)を踏まえたエビデンスレベルの総合的な評価 ガバペンチンは、既存の抗てんかん薬と異なる作用機序を有する。外国では小児患者における有効性が確認され、多くの国で成人患者だけではなく小児患者への適応が承認されている。また、一般的な教科書や学会のガイドライン等でも推奨される併用薬剤として取り上げられており、小児患者に対しても有効性および安全性も示されている薬剤である。なお、国内では成人患者を対象として、2006年7月に承認されている。 (6)追加すべき試験の種類とその実施方法案 国内での薬物治療抵抗性の小児部分発作患者に対する併用療法の有効性および安全性の検討（現在、実施中）
--	--

医療上の必要性に係る基準への該当性	1. 適応疾病の重篤性：(ウ) てんかん患者の 20～30%は複数の抗てんかん薬でも発作を十分抑制できないいわゆる難治てんかんである。難治てんかんでは、繰り返される発作によって神経細胞に不可逆的に障害が強まるという医学的側面がある。さらに、てんかん発作と合併する障害の中で精神医学的な問題は、日常生活だけでなく社会生活、学校生活にも影響を及ぼす。難治てんかん患者の多くは精神医学的な問題に加えて、薬の服用・副作用、家庭内や周囲との葛藤、教育や就職、自立などの問題を抱える。 2. 医療上の有用性：(イ) と (ウ) 薬物治療は、原則として単剤治療を選択する。しかしながら、単剤治療に反応しない難治てんかんでは複数の薬剤による多剤治療が有効とされている。しかしながら、多剤治療の欠点として、副作用の増加、他の薬剤との薬物相互作用、それぞれの抗てんかん薬の副作用と効果を評価することが難しくなることなどがある。そのため、個々の薬剤の副作用だけでなく、薬物相互作用を介した副作用も考慮する必要があるため、用量調節が難しくなる。そのため、難治てんかん患者に対する多剤治療においては、異なる作用機序を有し、薬物相互作用や副作用の少ない薬剤を併用することが望ましいとされている。 ガバペンチンは、既存の抗てんかん薬とは異なる新規の作用機序を有する。また、血漿蛋白結合率が低く、体内でほとんど代謝されずに未変化体として尿中に排泄されることなどから、他の抗てんかん薬との相互作用を起こしにくい。外国における小児の難治性部分発作の患者に対する併用療法の有効性を検討する試験においても、ガバペンチンが多剤療法において安全性が高く、有効な薬剤であると位置づけられている。 また、小児てんかん患者では錠剤や散剤が内服しにくい患者がいるため、本薬で開発している液剤の剤型追加も意義が高い。 以上のことから、国内外での成人てんかん患者に対する使用経験および外国での小児てんかん患者に対する使用経験から、既存の抗てんかん薬とは作用機序が異なり、他剤との相互作用が少なく、認容性が高いと評価されている本薬の小児に対する有効性および安全性の確認をした上での小児てんかん患者への適応拡大、および小児患者が服用しやすく細かい用量調整が可能な液剤の剤
--------------------------	--

	型追加は，小児の難知性てんかん患者に新たな治療の選択肢を増やし，大きな役割を果たすと期待される。
--	--